

Jessen, 1960

Lane

✓
Erst

**Untersuchungen über die contractile
Potenz der isolierten Uterusmuskulatur
des Menschen und Meerschweinchen
unter Serumgonadotropin,
Choriongonadotropin und menschlichem
Fruchtwasser**

Gerhard Wörner

LANE LIBRARY. STANFORD UNIVERSITY.

Aus der Frauenklinik der Justus Liebig-Universität Giessen
(Direktor: Prof. Dr. R. Kepp)

U n t e r s u c h u n g e n
ü b e r
d i e c o n t r a c t i l e P o t e n z d e r
i s o l i e r t e n U t e r u s m u s k u l a t u r
d e s M e n s c h e n u n d M e e r s c h w e i n -
c h e n u n t e r S e r u m g o n a d o t r o p i n ,
C h o r i o n g o n a d o t r o p i n u n d m e n s c h -
l i c h e m F r u c h t w a s s e r

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades in der gesamten Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Justus Liebig-Universität
Giessen

vorgelegt
von
Gerhard Wörner
aus Giessen

1960

Dekan: Prof.Dr. R. Kepp
Referent: Prof.Dr. H. Wagner
Correferent: Prof.Dr. R. Kepp

Tag der mündlichen Prüfung: 8.11. 60

Meinen Eltern
in Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	
Theorien über den Geburtsbeginn	1
2. Methode	12
a. Magnus-Kehrer-Apparatur	
b. Ultrafiltration	16
3. Eigene Untersuchungen	18
über musculotrope Eigenschaften von	
a. Serumgonadotropin	
b. Choriongonadotropin	23
c. Menschliches Fruchtwasser (nativ, Konzentrat)	34
4. Zusammenfassung	43
5. Schrifttum	46

1. Einleitung

Theorien über den Geburtsbeginn

Der menschliche Uterus gibt nach einer Schwangerschaftsdauer von durchschnittlich 272-274 Tagen seine Eigenschaft als Fruchthalter auf, die Geburtswehen setzen ein, und die Frucht wird geboren. Die Frage, warum gerade zu diesem Zeitpunkt beim Menschen die Geburt beginnt, ist ein Problem, das in vielen anatomischen, experimentellen und klinischen Arbeiten und auch rein theoretischen Betrachtungen zu klären versucht wurde.

Die Annahme von mechanisch-physikalischen Ursachen war die Grundlage von zahlreichen Theorien über den Geburtsbeginn. Sehr bekannt ist die Ansicht des griechischen Arztes Hyppokrates, der glaubte, das Kind würde vom Hunger getrieben, seine Füße gegen den Fundus uteri stemmen und so sein Gefängnis sprengen. Den weiteren Geburtsverlauf stellte er sich als eine Folge der Schwerkraft vor. Das Altertum (A r i - s t o t e l e s 384 bis 322 a. Chr.) und das Mittelalter (A c t i u s v o n A m i d a 530 p. Chr.) hielt an der gleichen Anschauung fest. Doch erst im 18. Jahrhundert ließen neue naturwissenschaftliche Erkenntnisse andere Theorien aufkommen.

Die Verfechter der Drucktheorie (P e t i t 1766, D u b o i s 1833 und K i l l i a n 1847) vermuteten als wehenauslösenden Faktor den Druck des vorangehenden Teiles auf die Gegend des inneren Muttermundes und auf die dort vorhandenen Cervicalganglien (K e i l m a n n und K n ü p f f e r 1891).

Die passive Dehnbarkeit der Gebärmutter erreicht nach der Dehnungstheorie (M a u r i c e a u) am Ende der Schwangerschaft ihre Grenze. Wir wissen aber heute, daß die Uterusmuskulatur aktiv wächst, und daß am Ende der Schwangerschaft durch die Frucht keine Spannungszustände in der Muskulatur hervorgerufen werden.

Die Fremdkörpertheorie geht auf die Ansicht N a e - g e l i s zurück. Das Ei würde im Verlauf der Schwangerschaft zum Fremdkörper und rege dann in dieser Eigenschaft Wehen an. Die Eihäute würden sich aus ihrer Verbindung mit der Gebärmutter lösen, bedingt durch Veränderungen wie Thrombosen, Koagulationsnekrosen und Kalkablagerungen, die man in der Decidua und den chorialen Eihäuten herdweise erkennen kann.

Dem gegenüber meint G u g g i s b e r g , daß komplizierte Vorgänge nicht durch grob mechanische Ursachen allein bedingt sein können, und daß alle diese mechanischen Einwirkungen den Uterus für seine erwartete Leistung lediglich vorbereiten und für die Unterhaltung der Wehen sorgen. Sie sind aber nicht allein ausschlaggebend sondern können allenfalls als unterstützende Faktoren für den Geburtseintritt gelten.

Auch Stoffwechselvorgänge sollen die Wehenbereitschaft des Uterus fördern. Durch Überladung des mütterlichen Blutes mit Kohlensäure (B r o w n - S e q u a r d 1858) oder umgekehrt durch den herabgesetzten Sauerstoffgehaltes des Blutes (R u n g e) soll die Geburt ausgelöst werden. S c h a e f e r sprach etwas ungenauer von einem Erschöpfungszustand des mütterlichen Blutes.

Ebenso unexakt ist die Annahme, daß sich im Schwange-

renblut Stoffe ansammeln, die während der Schwangerschaft für die Entwicklung der Frucht nötig waren und am Ende der Gravidität aufgespeichert sind, die aber die "motorischen Zentren des Uterus" stimulieren und die Geburt auslösen sollen (S p i e g e l - b e r g).

R a a d t meint, daß die gesteigerte Erregbarkeit der Uterusmuskulatur während der Gravidität und die Geburtswehentätigkeit auf einer chemischen Reizung der Gebärmutter durch das in diesem Organ reichlich gebildete Ammoniak basiere.

Auf einem ähnlichen Standpunkt steht L i e d k e r. Er glaubt, daß der Harnstoff des Fruchtwassers durch die Eihäute diffundiere und nachher in Kohlensäure und Ammoniak zerfalle. Das Erregungszentrum des Uterus soll dadurch gereizt werden. H a s s e vermutete, daß nicht nur der Kohlensäureüberschuß Wehen auslöse, sondern auch bestimmte Substanzen der regressiven Metamorphose.

Die sogenannten Immunitätstheorien sind mit den Namen V e i t , S c h ä f f e r , S a u e r b r u c h und H e y d e und v.d. H e i d e verknüpft. Man stellt sich vor, daß vom Fetus Stoffe produziert werden, die in den mütterlichen Kreislauf gelangen, dort als Antigene wirken und durch Immunitätsvorgänge zur Geburtseinleitung führen. V o n d e r H e i d e faßt deshalb den Geburtseintritt als Anaphylaxiefolge auf, in dem fetale Eiweißstoffe als Antigene im mütterlichen Körper Antikörper erzeugen. Diesen Ansichten der Immunitätslehre widersprach G u g g i s b e r g auf Grund seiner experimentellen Befunde.

Als letzte der älteren Theorien möge noch die der kumulativen Wirkungen zyklischer Vorgänge erwähnt

sein. Sie geht von der Beobachtung aus, daß in den Tagen, in denen ohne Schwangerschaft die Menstruation eintreten würde, die Reflexerregbarkeit der Gebärmutter erhöht zu sein scheint, und daß die zehnfache Summation des Menstruationsreizes am Ende der Schwangerschaft die Wehen auslöst (S c h a t z).

Durch die Fortschritte in der naturwissenschaftlichen Erkenntnis und der Technik, insbesondere auf dem Gebiet der Hormonforschung, sind diese älteren Theorien überholt und widerlegt worden und haben so nur noch ein historisches Interesse. Heute wissen wir, daß die Schwangerschaft durch ein Kräftespiel von hemmenden und fördernden Prinzipien erhalten wird. Dieser Gleichgewichtszustand wird dann am Termin zu ungunsten der hemmenden Faktoren verschoben, die fördernden Einflüsse können ihre Wirkung entfalten, und die Geburtswehentätigkeit kann beginnen. Welches sind nun die fördernden und die hemmenden Einflüsse?

D a l e konnte im Jahre 1906 durch Zufuhr von geringen Mengen des Hypophysenhinterlappenhormons am Uterus wehenartige Kontraktionen hervorrufen. Seit dieser Zeit wurde die wehenfördernde Wirkung des Oxytocins durch zahlreiche experimentelle und klinische Untersuchungen geklärt.

Das Progesteron, das die prae-gravide Umwandlung der Uterusschleimhaut hervorruft und für eine sichere Eihaftung erforderlich ist, gilt als ein Antagonist (K n a u s) des Hypophysenhinterlappenhormons. Doch dürfte das Progesteron nicht der einzige Gegenspieler des Oxytocins sein. So haben W e r l e , S e m m und E n z e n b a c h durch Tierexperimente und klinische Tests ein Ferment, die Oxytocinase, nachgewiesen, das die Wirkung des Oxytocins auf den Ute-

rus aufhebt. Dieses Ferment soll nach S e m m in der Plazenta und nach P a g e vermutlich in den syncytialen Trophoblastzellen gebildet werden. Auch R o s s e n b e c k fand einen Grund für eine verminderte Ansprechbarkeit der Uterusmuskulatur auf das Hypophysin während der Gravidität. Er untersuchte den Kaninchenuterus in den verschiedenen Stadien der Schwangerschaft auf Cl, Na, K, Ca, Mg und P und stellte fest, daß das Ionenmilieu des Uterus gegen Ende der Gravidität eine Verschiebung nach der sauren Seite erfährt. Auf Grund seiner chemischen Analysen sagt er nun: "Der Zeitpunkt des Geburtseintrittes wäre demnach fixiert in der Erlangung einer im Ionenmilieu zum Ausdruck kommenden optimalen Ansprechbarkeit auf Hypophysin". Wachstum, Steigerung der Kontraktilität und die Bereitschaft zur regelmäßigen Wehentätigkeit der Gebärmutter wird durch den Einfluß des Follikelhormons (C l a u b e r g , T a p f e r) hervorgerufen, das vom Beginn der Schwangerschaft an in steigenden Mengen von 600 Einheiten im zweiten Monat bis auf 170 000 Einheiten pro Liter Harn (Z o n d e k , W i n t e r) gebildet wird. Nach T a p f e r hat das Follikelhormon keinen oxytotischen Effekt, sondern es verleiht dem Uterus die Fähigkeit, auf Reize chemischer, thermischer, mechanischer und hormoneller Art mit rhythmischen Wehen zu antworten. Trotzdem kann man nicht erwarten, daß das Follikelhormon die Geburt akut auslösen kann, denn der Geburtsbeginn wird von vielen wehenfördernden und wehenhemmenden Faktoren bestimmt (T a p f e r).

Ob ein progesteronbeherrschtes Uterusmuskelpräparat, das sich nach C s a p o durch ein negatives "staircase"-Phänomen auszeichnet, auf einen Oxytocinreiz anspricht oder sich refraktär verhält, scheint weit-

gehend von der Art des Versuchstieres abzuhängen. Es ist deshalb nicht erlaubt, von einem Synergismus zwischen Follikelhormon und Oxytocin und von einem Antagonismus zwischen Progesteron und Oxytocin zu sprechen. Das veränderte Reaktionsverhalten des Uterusmuskels in der Schwangerschaft deutet dennoch auf einen gewissen oestrogen-antagonistischen Effekt des Progesteron hin. In der Gravität steht der Uterus eindeutig unter Progesteronwirkung (Progesteron-Dominanz), kurz vor der Geburt bietet er die charakteristischen Merkmale überwiegender Oestrogenwirkung (Oestrogen-Dominanz). Zahlreiche Autoren sehen in dieser funktionellen Umstellung des Uterusmuskels, d.h. in dem Wechsel von Progesterondominanz während der Schwangerschaft zur Oestrogendominanz kurz vor der Geburt, die Ursache des Wehenbeginns. Andere dagegen nehmen die passive Dehnung der Uteruswand durch das wachsende Ei als den wichtigsten adäquaten Reiz für die Wehenauslösung an. Umgekehrt wird die Beobachtung diskutiert, daß durch Entspannung der Corpuswand z.B. nach Blasensprung ebenfalls Wehen in Gang kommen können. In der ätiologischen Betrachtung verdient die Retraktion der Muskelfasern sub partu, d.h. eine progressive Verkürzung von deren Ruhelänge, besonders bewertet zu werden. Diese Retraktion ist unter allen Organen nur dem Uterus und hier wiederum nur dem "aperistaltisch" arbeitenden Uterus der Primaten (de S n o o) eigen; sie wird als eine phylogenetisch späte Neuerwerbung aufgefaßt und ist daher besonders leicht Störungen ausgesetzt. Manche angeblichen "Weichteilschwierigkeiten" unter der Geburt sind vielleicht derartigen Störungen der Retraktion zuzuschreiben. Die besondere Fähigkeit zur Retraktion ist wohl eng an die oestrogen-

bedingten Eigenarten des Myometrium gebunden (W a g - n e r).

Einige Autoren haben zur rechtzeitigen Einleitung von Geburtswehen zwei im Uterus-Plazentabereich gebildete Fermente für notwendig gehalten. Das Histamin-Histaminase-System (M a r c o u und V e r g u , W e r l e und E f f k e m a n n) und das Azetylcholin-Cholinesterase-System (L o e w i und N a v - r a t i l) wurde in seinem Verhalten während des Schwangerschaftsverlaufes untersucht. Die Plazenta bildet vermehrt Histaminase und Cholinesterase, die das während dieser Zeit in dem Uterus vorhandene Histamin und Azetylcholin abbauen und damit deren wehenerregende Eigenschaft verhindern. Die Geburtswehen sollen nun dadurch ausgelöst werden, daß in den utero-plazentaren Zellen durch das Altern der Plazenta vermindert Histaminase und Cholinesterase gebildet wird und so vermehrt Histamin und Azetylcholin auf die Muskulatur wirken und die Kontraktilität fördern können.

Nach H o f f und B a y e r ist der menschliche Uterus als Expulsionsorgan gebaut. Inhaltskörper wie Myome werden im nichtgraviden Zustand durch mechanische Reizung des inneren Muttermundes ausgestoßen, d.h. das Organ wird zu einer Expulsionsrhythmik veranlaßt.

Während der Schwangerschaft besteht nun eine von H o f f und B a y e r nachgewiesene neurotonische Schwangerschaftssicherungsreaktion. Es handelt sich dabei um die Beobachtung, wonach in der Schwangerschaft unter physiologischen Voraussetzungen jeder Kontraktionsreiz im isthmisch-zervikalen Abschnitt stärker beantwortet wird als im Corpus uteri. Jeder Wehenreiz wirkt bei dieser Schaltung im Sinne

einer Verbesserung der Verschußleistung des Zervixanteils und führt zu einer Erhöhung der Fruchthalterfunktion des graviden Uterus. Diese während der Gravidität beobachtete isthmische Kontraktionsdominanz (Abb. 1) soll nun nach H o f f und B a y - e r über die zentrale Tonussteuerung neurotonisch durch eine über den Parasympatikus geleitete Tonuserhöhung erreicht werden, wobei die Tonusschaltung des Uterus in seinen zwei Hauptabschnitten dem Corpus uteri und dem isthmisch-zervikalen Abschnitt gegensätzlich ist. "So ist dann mit einer Tonuserhöhung im unteren Uterinsegment eine Tonustiefstellung im Corpus uteri geschaltet und bei Tonuserhöhung im Corpus uteri physiologisch eine Tonustiefstellung im isthmisch-zervikalen Abschnitt schaltungsmäßig gekoppelt!"



Abb. 1: Schema der neuro-muskulären Sicherung der Schwangerschaft durch Überwiegen der Reizbeantwortung im isthmisch-zervikalen Abschnitt: Schwangerschaftsbedingte Reflexkopplungsreaktion (nach H o f f und B a y e r).

Es wurde beobachtet, daß bei Ausfall der placentaren Hormoninkretion, das würde heißen bei Aufhören der Produktion von Follikelhormon, Progesteron und Choriongonadotropin vorzeitig die schwangerschaftssichernde Reflexkoppelung verlorengehen und eine Umschaltung auf die expulsionsbedingte Grundreaktion eintreten kann. Dies würde also bedeuten, daß die ungestörte Funktion der Plazenta für die Unterhaltung der nervösen Reflexkoppelung in erster Linie verantwortlich ist. B a y e r meint: "Für den Ablauf der Eröffnungsperiode und den Geburtsbeginn ist es wesentlich, daß der für den präzisen Einsatz der geburtsfördernden Kräfte wichtige Follikelhormonabfall einerseits mit einem raschen Rückgang der Oxytocinase zur Freigabe der ungehemmten körpereigenen Oxytocinwirkung, andererseits mit der biochemischen und neurotonischen Umstellung Hand in Hand geht, um eine reizphysiologisch ungestörte Wehenarbeit mit einer infolge Tonustiefstellung im isthmisch-zervikalen Abschnitt (Abb. 2) ungehemmten Retraktionswirkung und Aufdehnungsleistung zu garantieren".

S t a m m und B l o c h stellten im Fruchtwasser intakter Schwangerschaften einen die Uterusmotilität hemmenden Faktor fest. Im Fruchtwasser, gewonnen am Termin, d.h. während der Geburt, ist dieser Faktor nicht mehr vorhanden. Auf Grund der starken Anreicherung des Fruchtwassers mit Choriongonadotropin schloß S t a m m , daß dies der gesuchte Faktor sei. Er konnte auch wirklich durch Versuche in vitro die isolierten Uteri von Ratten, die regelmäßig Spontankontraktionen aufwiesen mit Choriongonadotropin ruhigstellen. Ob dieses Ergebnis von S t a m m auf den Menschen übertragbar ist, und ob

das Nachlassen der Choriongonadotropinproduktion und damit dessen vermindelter Inhibitionswirkung auf den Uterusmuskel letztlich Geburtswehen auslösen können, sollten spätere Untersuchungen ergeben.



Abb. 2: Schema der Expulsionsbereitschaft des gebärenden Uterus infolge Überwiegen der Reizbeantwortung im Corpus uteri (nach Hoff und Bayer).

Wir glauben mit dieser kurzen Übersicht über die zur Zeit bestehenden Theorien doch deutlich gemacht zu haben, daß bis heute keineswegs alle offenstehenden Fragen über die Ursache der Geburtswehenauslösung am Termin letztlich geklärt sind. Wahrscheinlich ist es ein polyfaktorielles Geschehen. So ist die alte Auffassung von v. Jaschke noch immer aktuell, der feststellte, daß der ganze Mechanismus des Geburtseintrittes ein fein abgestimmtes Spiel und Gegenspiel von Hormonen der Pla-

zenta, des Ovars, der Hypophyse und dem Nervensystem sei, ein Spiel der hemmenden und fördernden Faktoren, bei dem die fördernden Einflüsse am Termin überwiegen und es zur Expulsion der Frucht kommen kann.

In dieser Bearbeitung machten wir es uns zur Aufgabe, den Einfluß von Serumgonadotropin, Choriongonadotropin und Fruchtwasserproben aller Schwangerschaftsmonate auf die durch Oxytocin stimulierte regelmäßige Wehentätigkeit isolierter menschlicher Uterusstreifen und überlebender Meerschweinchenuterushörner zu prüfen.

2. Methoden

a. Magnus-Kehrer-Apparatur

Zur Prüfung der Substanzen wurde eine Versuchsanordnung modifiziert nach M a g n u s - K e h - r e r gewählt.

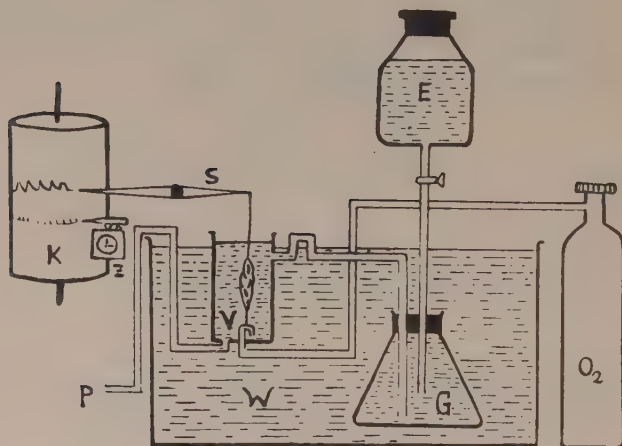


Abb. 3: Schematische Abbildung der modifizierten Magnus-Kehrer-Apparatur.

K = Kymograph mit Rußstrommel

Z = Zeitschreiber

P = Absaugpumpe

V = Organgefäß

S = Schreibhebel mit angehängtem Muskel

W = Wasserbad

E = Ablaufbehälter (Ersatzbehälter für Tyrodelösung)

G = Vorwärmgefäß

Das Organgefäß hat ein Volumen von 18 ml und ent-

hält Tyrodelösung folgender Zusammensetzung: NaCl 8g; KCl 0,2g; CaCl_2 0,2g; NaH_2PO_4 0,05g; MgCl_2 0,1g; NaHCO_3 0,4g in 1000 ml dest. Wassers. Der pH-Wert war 7,2. Dieses Gefäß wurde ständig von frischem Sauerstoff durchperlt und auf einer Temperatur von $37,4^\circ\text{C}$ gehalten. Die Muskelkontraktionen wurden gewissermassen in isotonischer Versuchsanordnung bei sehr leichter Belastung (250 mg) und zehnfacher Hebelübertragung auf einer elektrischen Rußstrommel bei Zeitschreibung registriert. Getestet wurden die Uteri von rund 240 g schweren infantilen Meerschweinchen. Die Uterushörner zeigten nur vorübergehend eine Spontanmotilität, sodaß gewöhnlich ein Zeitraum von 45 Minuten bis zum Versuchsbeginn abgewartet werden mußten. Nach dieser Zeit hatte der Muskel seinen initialen Grundtonus erreicht, so daß nun eine Stimulierung mit dem vollsynthetischen Oxytocin (Syntocinon) erfolgen konnte.

Die menschlichen Uterusstreifen wurden anlässlich von Schnittentbindungen in Leitungsanaesthesie vor dem Termin aus dem Isthmusbereich gewonnen. (Abb. 4).

Nach dem Vorschlag von Rothlin und Berde wurden 20 bis 25 mm lange, 5 mm breite, 2 bis 3 mm dicke Muskelstreifen gewaschen und ohne Verzug in die Apparatur eingehängt. Auch hier mußte bis zu Versuchsbeginn eine Pause von 60 Minuten eingelegt werden. Es wurde nach dem Spülen, das jeweils zweimal vorgenommen wurde, ungefähr 15 Minuten gewartet bis der untersuchte Muskel sein Ausgangsniveau wieder erreicht hatte. Nach einer längeren Arbeitsdauer trat eine gewisse "Eigensensibilisierung" des Muskels ein, d.h. er war nur schwer zum Ausgangstonus zurückzubringen und reagierte dann auf bis dahin unterschwellige Reize. Diese Sensibilisierung ist unabhängig von

der Art der einwirkenden Substanzen, jedoch abhängig von der Zahl, der in einer Zeiteinheit erfolgten, pharmakologischen Reize. Im folgenden Versuchsabschnitt hatte dann der Muskel einen etwas erhöhten Tonus gegenüber dem vorhergehenden Abschnitt. Doch konnten wir diese Tatsache bei der Beurteilung unserer Ergebnisse außer acht lassen.

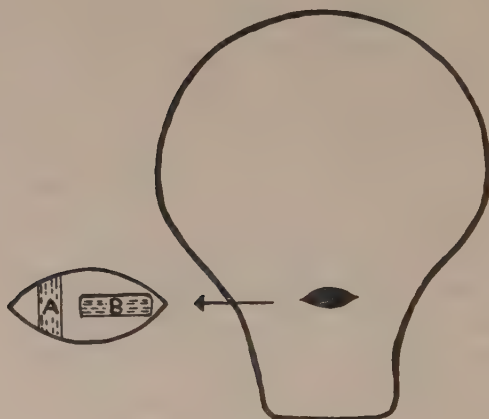


Abb.4: Die menschlichen Uterusstreifen wurden als Längs-(A) oder als Querstreifen-(B) bei einer Sectio caesaria isthmica entnommen.

Als Testsubstanzen wurden verwendet:

1. Oxytocin: Syntocinon "Sandoz"
2. Serumgonadotropin: Predalon-S "Organon"
Anteron "Schering"
3. Choriongonadotropin: Predalon (Pregnyl) "Organon"
Primogonyl "Schering"
4. Menschliches Fruchtwasser verschiedener Schwangerschaftsmonate.

Die Fruchtwasserproben wurden bei legalen Unterbrechungen intakter Schwangerschaften (mens 2, 4, 6, 7 und 9) in der Universitätsfrauenklinik, Gießen, gewonnen. Die Proben wurden steril entnommen und bald nach der Entnahme verwendet, um Abbauerscheinungen auszuschliessen, die bei längerem Stehenlassen auftreten.

Die erzielten Effekte der Testsubstanzen wurden nur gewertet, wenn sie am gleichen und an anderen Muskelpräparaten reproduzierbar waren.

b. Ultrafiltration

Um im Fruchtwasser Choriongonadotropin anzureichern, ultrafiltrierten wir dieses nach der von *W a g n e r* angegebenen Methode. Fruchtwasser haben wir durch einen Cellophanfilter 0,02 mm in einem Hochdruckgerät (Abb.5) bei 30 atü N_2 gepreßt.

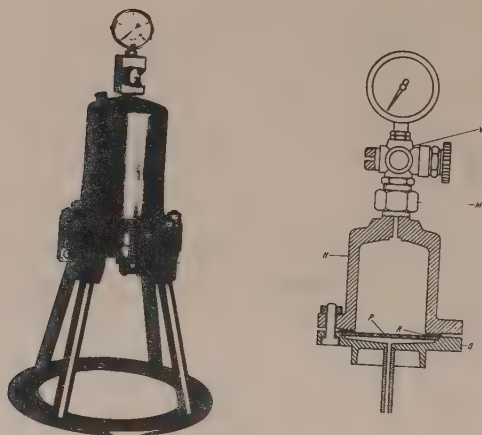


Abb.5: Hochdruckfiltrationsgerät (Hersteller: Membranfiltergesellschaft, Sartorius-Werke, Göttingen), Fassungsvermögen 2000 ml

- G = Grundplatte
- P = Siebplatte
- R = Dichtungsring
- H = Haube
- V = Ventilgehäuse

Das Choriongonadotropin, ein Eiweißkörper, wurde durch den Cellophanfilter, der auf die Siebplatte P

gelegt wurde, zurückgehalten, so daß eine Anreicherung möglich war. Der Filterrückstand, der am Ende der Ultrafiltration als zarter Film auf der Oberfläche des Cellophanpapiers haftet, wurde mit einem Pinsel abgestreift und in Tyrode aufgelöst. Bevor das Fruchtwasser filtriert wurde, entfernten wir die corpusculären Elemente (Erythrocyten, Vernix caseosa u.s.w.) durch Zentrifugieren (3600 Umdrehungen/min, 20 Minuten lang).

In unserem Beispiel zentrifugierten wir 240 ml Fruchtwasser der 28. Woche, filtrierten das klare Fruchtwasser ohne den Bodensatz und lösten dann den Filterrückstand in 12 ml Tyrode. So konnten wir eine zwanzigfache Konzentration des Choriongonadotropin erreichen.

3. Eigene Untersuchungen

über musculotrope Eigenschaften von

a. Serumgonadotropin

Die aus dem Serum trächtiger Stuten gewonnenen Serumgonadotropine (SG) entsprechen in ihrer biologischen Wirksamkeit dem, in der menschlichen Hypophyse gebildeten, gonadotropen Hormon FSH. Bei der Sichtung in- und ausländischer Literatur fanden wir keine Bearbeitung der Frage, ob das Hypophysenvorderlappenhormon, außer einer Stimulierung der Ovarien, evtl. noch einen direkten musculotropen Einfluß auf den überlebenden Uterus von Mensch und Tier bzw. dessen Motilität, haben könne. Uns waren nur die Untersuchungen von v. A r v a y , C l a u - b e r g - H o f e r und S t a m m bekannt, die mit einer Versuchsanordnung von M a g n u s - K e h - r e r eine Inhibition der Gebärmuttermotilität durch Choriongonadotropin erzielen konnten. Wir prüften nun die Wirkung von im Handel befindlichen Serumgonadotropinpräparaten: Predalon-S "Organon" und Anteron "Schering" auf den isolierten Uterusmuskel des Meerschweinchens und des Menschen und erwarteten, auf Grund der Ähnlichkeit in der biologischen Aktivität zwischen dem Hypophysenvorderlappenhormon und dem Choriongonadotropin evtl. mit dem Serumgonadotropin, einen gleichartigen muskelinhibierenden Effekt, wie er für das Choriongonadotropin nachgewiesen werden konnte, hervorrufen zu können.

Anfänglich begannen wir mit einer geringen Dosierung von 0,05 IE (Abb.6) bis zu maximal 400 IE (Abb.8) Serumgonadotropin.

Der Meerschweinchenuterus zeigt bei längerer Versuchsdauer eine steigende Organempfindlichkeit,

d.h. eine Erhöhung des Funktionstonus, der auf eine zunehmende Sensibilisierung des Muskels zurückzuführen ist. Weder die Frequenz noch die Amplitude wurden durch das Hormon so verändert, um daraus irgendwelche Rückschlüsse auf eine pharmakologische Wirkung des Serumgonadotropins ableiten zu können (Abb.6, 7 und 8).



Abb.6: Meerschweinchenuterushorn. Zugabe von steigenden Dosen Anteron (Serumgonadotropin). Steigerung der Organempfindlichkeit, d.h. Erhöhung des Funktionstonus im 3. Versuchsabschnitt.

1 = 0,0027 E Oxytocin
2 = 0,05 IE Anteron
3 = 0,1 IE Anteron
4 = 0,25 IE Anteron
5 = 0,025 IE Anteron
6 = 0,5 IE Anteron

S = 2mal Spülen
Zeitmarken in Minuten

Lediglich höchste Dosen (Abb.8), 400 IE Serumgonadotropin, führten zu einer Dauerkontraktur (Tetanus). Dies muß wohl als ein durch Überdosierung bedingter toxischer Effekt gedeutet werden.



Abb.7: Meerschweinchenuterushorn.
Steigende Dosen Anteron.

1 = 0,024 E Oxytocin
2 = 8 IE Anteron
3 = 16 IE Anteron
4 = 32 IE Anteron
5 = 40 IE Anteron
6 = 80 IE Anteron
7 = 160 IE Anteron
S = 2mal Spülen
Zeitmarken in Minuten



Abb.8: Meerschweinchenuterushorn.
Praktisch Dauerkontraktur durch relativ
hohe Dosen Predalon-S

1 = 0,0024 E Oxytocin
2 = 200 IE Predalon-S
3 = 150 IE Predalon-S
4 = 250 IE Predalon-S
S = 2mal Spülen
Zeitmarken in Minuten

Die Schwierigkeiten bei der Arbeit am isolierten Meerschweinchenuterus demonstriert ein Muskel (Abb.9) mit einer launenhaften Antwort auf Serumgonadotropin. Nach der Gabe von 100 IE Serumgonadotropin erfolgte eine tetanische Kontraktur von 1 bis 2 Minuten Dauer mit jeweils anschliessender unveränderter Wehentätigkeit. Der in seiner Zusammensetzung unbekannte Lösungsvermittler für die Predalon-S-Trockensubstanz wurde ohne Zeichen einer Reaktion auch allein gegeben.

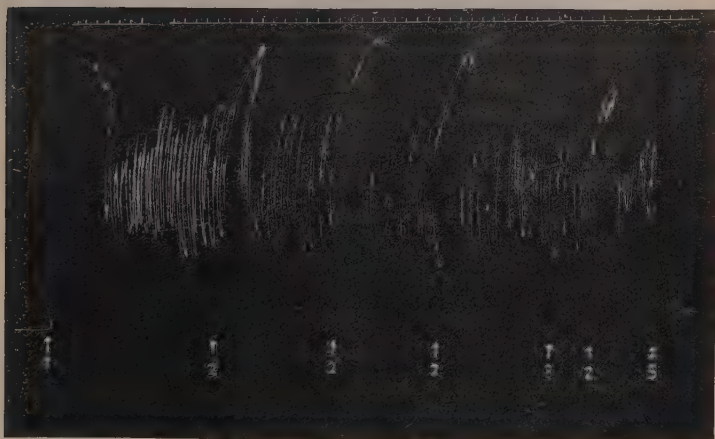


Abb.9: Meerschweinchenuterushorn.
Relativ hohe Dosen Predalon-S
Testung des Lösungsvermittlers
1 = 0,0027 E Oxytocin
2 = 100 IE Predalon-S
3 = 1 ml des Lösungsvermittlers für die
Predalon-S Trockensubstanz
S = 2mal Spülen
Zeitmarken in Minuten

Isolierte Muskelstreifen des menschlichen Uterus (Abb.10) reagierten auf Serumgonadotropingaben bis zu 2000 IE nicht, d.h. es waren keine verwertbaren Veränderungen der Frequenz, des Tonus und der Amplitude zu erkennen.



Abb.10: Menschlicher Uterusstreifen.
Hohe Dosen Anteron und Primogonyl bleiben ohne Wirkung.

1 = 0,15 E Oxytocin
2 = 1000 IE Primogonyl
3 = 1000 IE Anteron

S = 2mal Spülen
Zeitmarken in Minuten

Nach den ermittelten Versuchsergebnissen ist festzustellen, daß die Serumgonadotropine weder einen fördernden noch einen hemmenden Einfluß auf die durch Oxytocin stimulierte regelmäßige Wehentätigkeit isolierter Uterushörner von infantilen Meeresschweinchen und menschlichen Uterusstreifen in der von uns gewählten Versuchsanordnung haben.

b. Choriongonadotropin.

Sofort nach der Implantation des Eies in der Gebärmutter setzt die Produktion des Choriongonadotropins in der Plazenta ein. Während der Schwangerschaft läßt sich das Choriongonadotropin mit Leichtigkeit im Blut und besonders im Urin der Schwangeren nachweisen (A s c h h e i m - Z o n d e k) und erreicht dort in den ersten drei Monaten seine höchste Konzentration. Schon in der 12. Woche hat die Ausscheidung und damit die Bildung des Hormons seinen Gipfel überschritten und nimmt nun allmählich ab und hat gegen Ende der Gravidität seinen niedrigsten Spiegel erreicht (A s c h h e i m - Z o n d e k , R u n g e u.a.).

Die Hauptaufgabe des Hormons im Schwangerschaftsverlauf soll nun die Stimulation des Gelbkörpers zu einer vermehrten Progesteronproduktion sein (A s t w o o d und G r e e p , B l o c h). Einzelne Autoren (v. A r w a y , C l a u b e r g - H o f e r , S t a m m) haben auch eine uterotrope Wirkung des Choriongonadotropins auf die Muskulatur des schwangeren Uterus vermutet.

als erster veröffentlichte A r v a y 1936 seine Beobachtungen über die uterolytischen Eigenschaften dieses Hormons. Das Choriongonadotropin verminderte die Spontankontraktionen isolierter Uteri trächtiger Kaninchen im Magnus-Kehrer-Apparat und machte die Muskulatur gegenüber selbst höheren Dosen Oxytocin refraktär.

C l a u b e r g und H o f e r konnten mit einer ähnlichen Versuchsanordnung bei kastrierten, mit Choriongonadotropin vorbehandelten Kaninchen eine deutlich hemmende Eigenschaft dieses Hormons gegen-

über der Wirkung von Oxytocin feststellen.

H o f e r folgte nun: "Danach ist das Choriongonadotropin, das soll heißen, sein Abfall gegen Ende der Schwangerschaft, ursächlich am Eintritt der Geburt beteiligt, insofern nämlich als dadurch der Weg für den Angriff uteruskontrahierender Stoffe frei wird.

O r b a n und H o r t o b a g i prüften durch Versuche in vitro die Wirkung von Choriongonadotropin und Progesteron auf den Uterus von Ratten. Sie beobachteten, daß der Uterus nach der Injektion eines Hypophysenhinterlappenextraktes zuerst in tetanische Kontraktionen übergeht, und daß der hohe Funktionstonus allmählich von einer Reihe Kontraktionen zunehmender Amplitude abgelöst wird, sodaß nach einer gewissen Zeit wahrscheinlich der ursprüngliche Funktionstonus wieder hergestellt ist. Durch die Zugabe von Choriongonadotropin und Progesteron konnten sie die Dauer der tetanischen Kontraktionen verkürzen und die Rückkehr zum normalen Tonus beschleunigen. Unabhängig voneinander und mit verschiedenen Methoden wiesen B l o c h und S t a m m im Fruchtwasser der frühen Schwangerschaft einen uterusinhibierenden Faktor nach. B l o c h und auch früher schon A s t w o o d und G r e e p identifizierten das Choriongonadotropin mit diesem Faktor. So zeigte menschliches Fruchtwasser vom 3. und 4. Monat bei Prüfung und Vergleich mit dem internationalen Standardpräparat für Choriongonadotropin den hohen Titer von 10000 IE pro Liter (B l o c h - S c h u l e r). B l o c h hat den Eintritt der Geburt bei trächtigen Mäusen mit diesem Hormon um einige Tage hinauschieben können. Beim kastrierten Tier erwies sich

Choriongonadotropin allein als unwirksam und nur zusammen mit Progesteron als geburtsverzögernd. Die Autoren nahmen nun an, der Choriongonadotropineffekt beim intakten Weibchen beruhe darauf, daß das Hormon entweder die Ovarien zur Progesteronproduktion stimuliere, oder daß es mit dem Progesteron evtl. synergistisch wirkt. Dieser Ansicht waren schon 1938 A s t w o o d und G r e e p , die durch Choriongonadotropin den Geburtstermin bei Mäusen und Kaninchen verschoben und diese Tatsache gleichfalls mit einer vermehrten Progesteronausscheidung, angeregt durch das Choriongonadotropin, erklärten.

Wie schon vorher B l o c h fanden auch S t a m m und M o n n i e r in den gereinigten Extrakten des Fruchtwassers eine starke Anreicherung des gonadotropen Chorionhormons. Diese Feststellung regte S t a m m an, die pharmakologischen Eigenschaften dieses Hormons zu prüfen. Als Testsubstanzen dienten ihm Pregnyl "Organon" (in der Bundesrepublik unter dem Namen Predalon im Handel) und Prolan "Bayer". Er erforschte nun die Wirkung dieser Präparate auf die Uteri von Ratten (im Prooestrus) in vitro und in situ.

Die Versuche in vitro wurden nach der Methode von M a g n u s - K e h r e r durchgeführt. Die isolierten Uterushörner, die eine regelmäßige Spontanmotilität aufwiesen, konnten mit Dosen von 5 bis 10 IE Pregnyl ruhiggestellt werden. Durch Experimente am Meerschweinchenuterus (im Dioestrus ohne Spontanmotilität) schloß er aus, daß Spuren von Histamin im Pregnyl diesen Effekt verursachten. Intraperitoneale Injektionen ergaben sofort und intramuskuläre Injektionen nach einem Intervall

von 20 bis 30 Minuten eine klare Inhibition der Spontankontraktion.

In der folgenden Bearbeitung machten wir es uns zur Aufgabe, den Einfluß von Choriongonadotropin auf isolierte menschliche Uterusstreifen und vergleichsweise auf isolierte Meerschweinchenuterushörner nach der oben angegebenen Methode zu prüfen.



Abb.11: Meerschweinchenuterushorn.
Inhibition durch Predalon

1 = 0,0024 E Oxytocin
2 = 500 IE Predalon
Zeitmarken in Minuten

Auf den durch Oxytocin stimulierten isolierten Meerschweinchenuterus wirken Dosen von 250 und 500 IE Predalon klar inhibierend. Die regelmäßigen

Kontraktionen hörten auf, und der Muskel hatte nach 5 bis 10 Minuten wieder seinen Grundtonus (Abb.11). Nach Vorgabe von 250 IE Predalon war der Muskel für jeden Oxytocinreiz refraktär (Abb.12). Nach dem Spülen war er dann wieder zu einer erneuten Wehentätigkeit bereit, wenn auch mit einem erhöhten Funktionstonus, der durch die zunehmende Eigensensibilisierung und die mechanischen Spülreize bedingt sein mag. Daß die auftretende Inhibitionswirkung nicht die Folge einer Überdosierung des Predalons, d.h. einer toxischen Wirkung des Choriongonadotropins ist, zeigen eindeutig spätere Beispiele (Abb.15, 16, 17).



Abb.12: Meerschweinchenuterushorn.
Inhibition durch Predalon
1 = 0,0024 E Oxytocin
2 = 250 IE Predalon
S = 2mal Spülen
Zeitmarken in Minuten

Die Motilität menschlicher Uterusstreifen wurde gleichfalls mit Dosen von 2000 und 5000 IE Predalon entweder gemindert (Abb.13), d.h. die Frequenz und der Funktionstonus wurden herabgesetzt, oder der Muskel wurde vollständig ruhiggestellt (Abb.14). Auch hier (Abb.14) blieb der Oxytocineffekt aus, wenn 5000 IE Predalon vorgegeben wurden.



Abb.13: Menschlicher Uterusstreifen
Verlangsamung der Wehenfrequenz und
Herabsetzung des Funktionstonus
durch Predalon

- 1 = 0,15 E Oxytocin
- 2 = 500 IE Predalon
- 3 = 1500 IE Predalon
- 4 = 5000 IE Predalon

S = 2mal Spülen
Zeitmarken in Minuten



Abb.14: Menschlicher Uterusstreifen
Hohe Dosen Predalon: Inhibition

1 = 0,15 E Oxytocin
2 = 5000 IE Predalon
3 = 1 ml Fruchtwasser mens 9
S = 2mal Spülen
Zeitmarken in Minuten

Da uns die Zusammensetzung des Lösungsvermittlers für die Predalon-Trockensubstanz nicht bekannt war, prüften wir diesen allein, d.h. ohne die gonadotrope Substanz darin aufzulösen. (Nach den Angaben der Hersteller ist das Hormonpräparat in wässriger Lösung schlecht haltbar und wird deswegen als steriles Pulver zusammen mit Ampullen, die das Lösungsmittel enthalten, geliefert). Nun zeigte es sich, daß der vorher beobachtete Inhibitionseffekt (Abb.11 bis 14), keine echte Hormonwirkung ist, sondern nur auf einer Wirkung des Lösungsmittels beruht (Abb. 15,16,17).

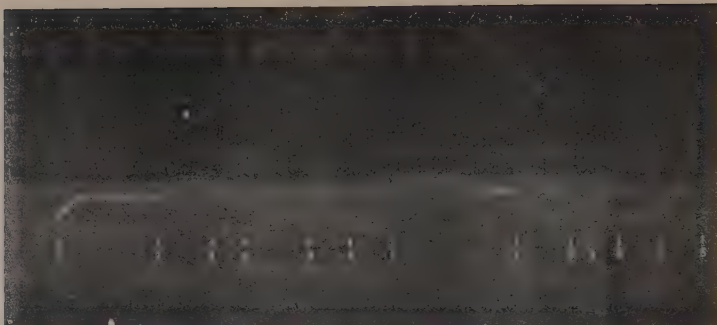


Abb.15: Meerschweinchenuterushorn

Das Lösungsmittel für die Predalon-
Trockensubstanz zeigt Inhibitionswirkung

1 = 0,0024 E Oxytocin

2 = 250 IE Predalon

3 = 0,0024 E Oxytocin und 500 IE Predalon

4 = 1 ml des Lösungsmittels für die Predalon-
Trockensubstanz

5 = 1 ml Lösungsmittel und 0,0024 E Oxytocin

S = 2mal Spülen

Zeitmarken in Minuten

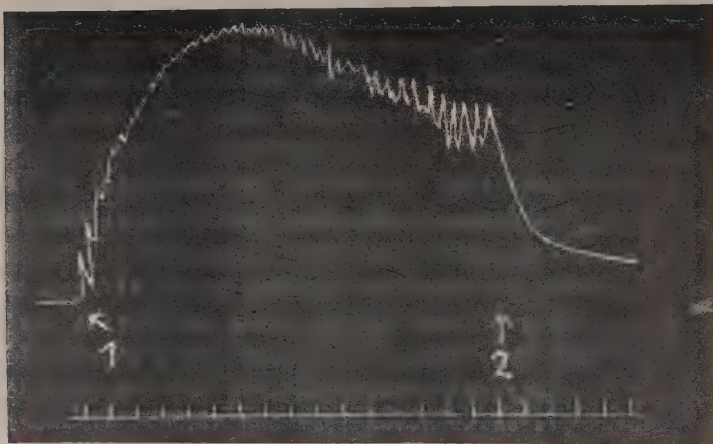


Abb.16: Meerschweinchenuterushorn

1 = 0,0024 E Oxytocin

2 = 1 ml Lösungsmittel

Wir haben dann das Predalon-Trockenpulver (5000 IE) in Tyrode gelöst. Die Kontraktions-tendenz wurde damit nicht beeinflusst (Abb.17).



Abb.17: Menschlicher Uterusstreifen
Lösungsmittel für die Predalon-
Trockensubstanz zeigt Inhibitionswirkung

1	= 0,15	E Oxytocin
2	= 5000	IE Predalon-Trockensubstanz gelöst in Tyrode
3	= 1 ml	Lösungsmittel
4	= 2	

S = 2mal Spülen
Zeitmarken in Minuten

Somit stellte sich heraus, daß das Choriongonado-tropin nicht musculotrop ist, sondern die Relaxa-tion durch einen bestimmten Lösungsvermittler be-dingt war.

Zum Vergleich benutzten wir in anderen Experimen-ten ein ebenfalls handelsübliches Choriongonado-tropin-Präparat: Primogonyl "Schering", dessen Trockensubstanz in einer 0,9%igen NaCl-Lösung auf-gelöst wird. Selbst bei einer extrem hohen Dosie-rung des Primogonyl, bei Meerschweinchenuterus bis 175 IE (Abb.18) und bei menschlichen Uterusstrei-fen bis 15000 IE (Abb.10 und 19), waren keine sig-nifikanten Motilitätsänderungen zu erkennen.

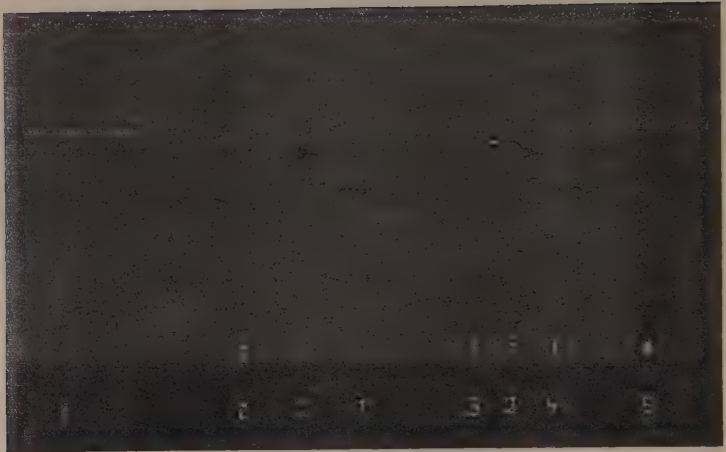


Abb.18: Meerschweinchenuterushorn
Primogonyl: Keine Inhibition

- 1 = 0,0024 E Oxytocin
- 2 = 50 IE Primogonyl
- 3 = 25 IE Primogonyl
- 4 = 100 IE Primogonyl

S = 2mal Spülen
Zeitmarken in Minuten

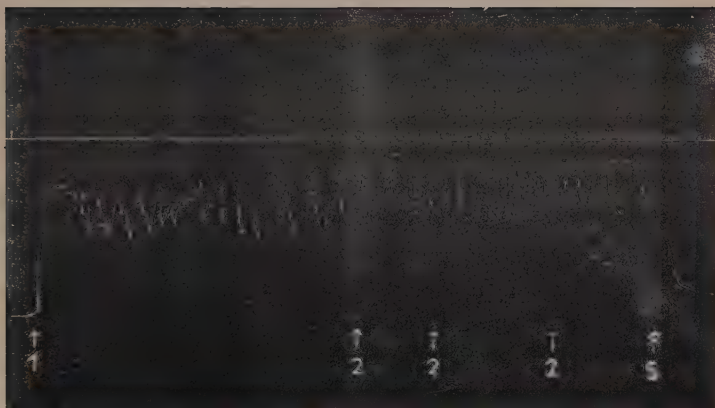


Abb.19: Menschlicher Uterusstreifen
Primogonyl: Keine Inhibition
1 = 0,15 E Oxytocin
2 = 5000 IE Primogonyl
S = 2mal Spülen
Zeitmarken in Minuten

Nach den geschilderten Versuchsergebnissen können wir zusammenfassend sagen, daß das handelsübliche, reine Choriongonadotropin weder einen fördernden noch einen hemmenden Einfluß auf die durch Oxytocin stimulierte regelmäßige Wehentätigkeit isolierter Uterushörner von infantilen Meer-schweinchen und menschlichen Uterusstreifen in dieser Versuchsanordnung hat.

c. Menschliches Fruchtwasser (nativ, Konzentrat)

Bei der Suche nach uterusinhibierenden Substanzen, d.h. Faktoren, die für eine Schwangerschaftserhaltung wichtig sind und eine vorzeitige Wehenauslösung verhindern, prüften einige Autoren die Eigenschaften des menschlichen Fruchtwassers. B l o c h konnte auf Anregung von M c L e o d und B u r r o w s den Geburtseintritt bei trächtigen Mäusen mit Fruchtwasser der frühen Schwangerschaft hinausschieben. Menschliches Fruchtwasser, das während der Geburt gewonnen wurde, hatte dagegen keinen Effekt.

1953 veröffentlichte S t a m m seine Untersuchungsergebnisse über die Eigenschaften von Fruchtwasser, das er während der intakten Schwangerschaft (FWSch), und von Fruchtwasser, das er während der Geburt (FWG) gewonnen hatte. In einer vorhergehenden Arbeit hatte er schon den Einfluß des Fruchtwassers auf den ruhenden isolierten Uterus des Meerschweinchens nach der Methode von M a g n u s - K e h - r e r geprüft. Es kam zu tetanischen Muskelkontraktionen bei der Zugabe von 0,5 bis 2 ml Fruchtwasser-Geburt und zu keiner Wirkung bei der Zugabe von 1 bis 10 ml Fruchtwasser-Schwangerschaft.

(Schon 1937 hatte F o m i n a durch Versuche in vitro mit der gleichen Technik die besondere Empfindlichkeit des Kaninchenuterus auf das nahe am Termin gewonnene Fruchtwasser festgestellt. Danach soll dieses Fruchtwasser in allen untersuchten Fällen die spontanen Uteruskontraktionen und den Muskeltonus stimuliert haben.)

Die Tatsache, daß jegliche Muskelreaktion bei Zu-

fügen von sehr großen Dosen Fruchtwasser-Schwangerschaft ausblieb, führte S t a m m zu der Annahme, daß dieses Fruchtwasser evtl. einen muskelinhibierenden Einfluß haben könnte. Bei seinen diesbezüglichen Experimenten über die pharmako-dynamischen Eigenschaften des Fruchtwassers stellte er fest, daß dieses menschliche Fruchtwasser von intakten Graviditäten (16. bis 26. Woche) eine lytische Wirkung auf die Uterusmuskulatur von Meerschweinchen, Ratten und Kaninchen in vitro hatte. 2 bis 8 ml natives Fruchtwasser bewirkte eine Verminderung der Amplituden bis zur völligen Ruhigstellung. Auch mit Fruchtwasser-Schwangerschaft-Extrakten konnte er eine einwandfreie Inhibition beobachten.

Mit einer anderen Versuchsserie prüfte S t a m m nach der Methode von T s u t s u l o p u l o s am lebenden Tier (Ratte, Kaninchen) die Wirkung des Fruchtwassers-Schwangerschaft auf die regelmäßige Spontanmotilität des flüssigkeitsgefüllten Uterushornes. Die intraperitoneale Verabreichung von 8 bis 12 ml Fruchtwasser-Schwangerschaft bewirkte innerhalb 15 bis 30 Minuten eine Uterusruhigstellung, doch bewahrte der inhibierte Uterus seine Oxytocinreaktivität. Am Kaninchen erhielt er nach intravenöser Gabe von 20 bis 30 ml Fruchtwasser-Schwangerschaft einen gleichartigen Inhibitionseffekt. Auch 20 mg eines 1 : 5000 gereinigten Trockenextraktes des Fruchtwassers hat die regelmäßige Spontanmotilität aufgehoben und den Uterus ruhiggestellt.

Auf Grund der Publikationen von S t a m m führten K r e m e r und N a r i k am Menschen sub partu tokometrische Untersuchungen mit Fruchtwasser-

Schwangerschaft (mens 4, 5 und 10) und Fruchtwasser-Geburt durch. Das während der Schwangerschaft gewonnene Fruchtwasser wurde bei guter, das sub partu gewonnene bei schlechter Wehentätigkeit in der Menge von 10 bis 20 ml intramuskulär injiziert. Sie negieren eine charakteristische Beeinflussung der Wehentätigkeit weder im positiven noch im negativen Sinne.

Besonders die Ergebnisse von S t a m m am isolierten Uterus von Meerschweinchen, Ratten und Kaninchen waren für uns der Anlaß zu eigenen Untersuchungen.

In dieser Bearbeitung erhofften wir einen gleichartigen muskelinhibierenden Effekt des Fruchtwassers am menschlichen Uterusmuskelpräparat und am Meerschweinchenuterus erzielen zu können. Fruchtwasserproben verschiedener Monate wurden in ihrer Wirksamkeit am isolierten Uterusmuskel bei steigender Menge geprüft.

In den folgenden Beispielen (Abb.14, 20 bis 25) ist demonstriert, daß Fruchtwasserproben: mens 2, 4, 6 und 9 keine Inhibitionswirkung auf die durch Oxytocin stimulierte regelmäßige Wehentätigkeit menschlicher Uterusstreifen haben. Selbst 9 ml Fruchtwasser mens 6 (Abb.25) hatte keinen Einfluß auf die Kontraktionen.

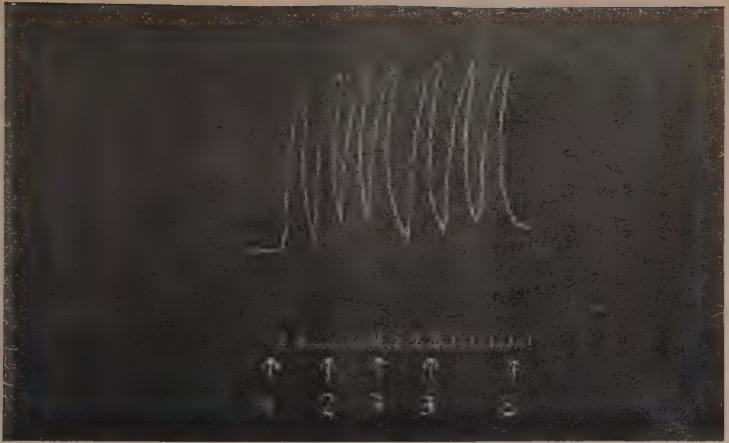


Abb.20: Menschlicher Uterusstreifen
 Die Uterusmotilität bei nativem
 Fruchtwasser der 8. Schwangerschaftswoche
 1 = 0,1 E Oxytocin
 2 = 1 ml Fruchtwasser mens 2
 3 = 2 ml Fruchtwasser mens 2
 S = 2mal Spülen
 Zeitmarken in Minuten

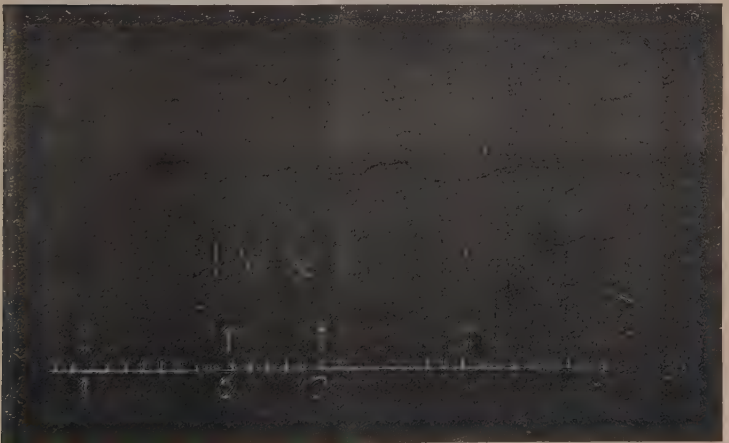


Abb.21: Menschlicher Uterusstreifen
 Die Uteruskontraktionen bei nativem
 Fruchtwasser der 16. Woche
 1 = 0,15 E Oxytocin
 2 = 1 ml Fruchtwasser mens 4
 3 = 3 ml Fruchtwasser mens 4
 S = 2mal Spülen
 Zeitmarken in Minuten

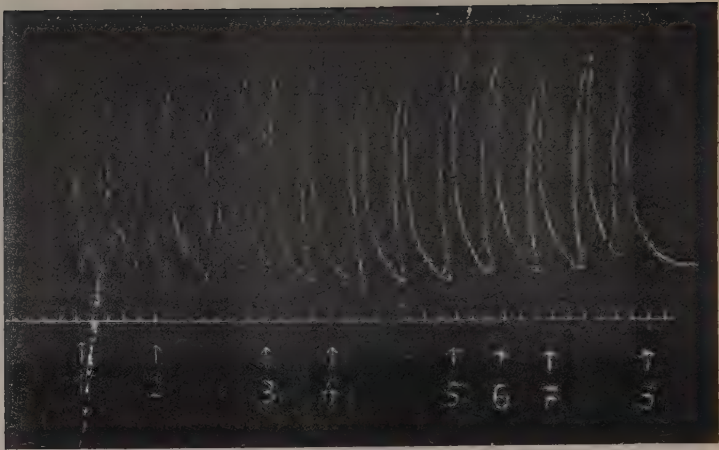


Abb.22: Menschlicher Uterusstreifen
Die Wehenarbeit bei nativem Frucht-
wasser der 8. und 24. Schwangerschafts-
woche

- 1 = 0,1 E Oxytocin
- 2 = 0,8 ml Fruchtwasser mens 2
- 3 = 1,0 ml Fruchtwasser mens 2
- 4 = 2,0 ml Fruchtwasser mens 2
- 5 = 0,5 ml Fruchtwasser mens 6
- 6 = 1,0 ml Fruchtwasser mens 6
- 7 = 2,0 ml Fruchtwasser mens 6

S = 2mal Spülen

Zeitmarken in Minuten

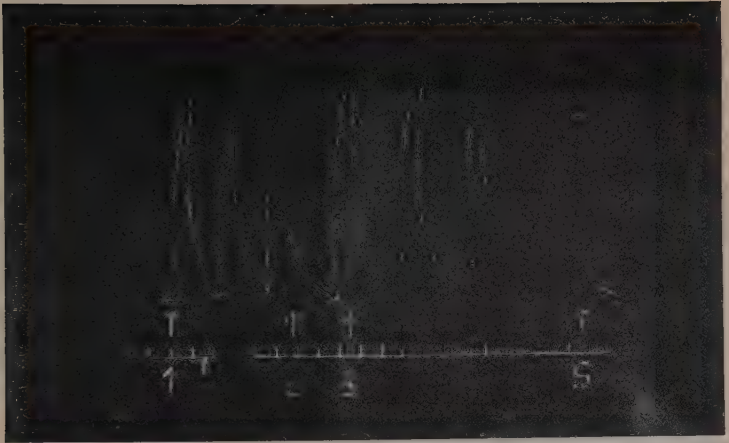


Abb.23: Menschlicher Uterusstreifen
Natives Fruchtwasser der 16. Woche
1 = 0,15 E Oxytocin
2 = 1 ml Fruchtwasser mens 4
3 = 3 ml Fruchtwasser mens 4
S = 2mal Spülen
Zeitmarken in Minuten

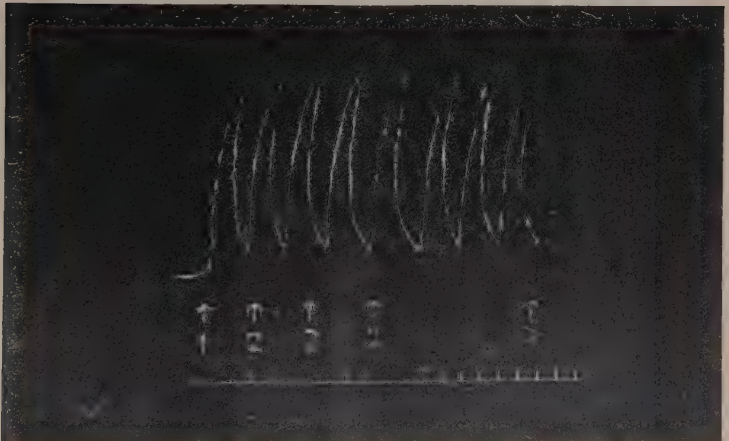


Abb.24: Menschlicher Uterusstreifen
Natives Fruchtwasser der 24. Woche
1 = 0,15 E Oxytocin
2 = 1 ml Fruchtwasser mens 6
S = 2mal Spülen
Zeitmarken in Minuten

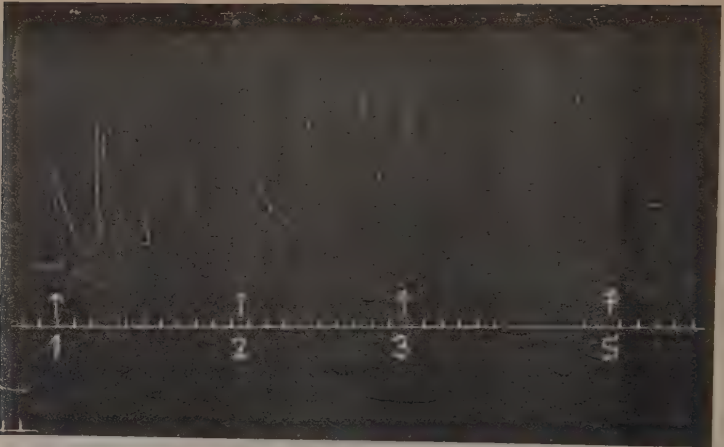


Abb.25: Menschlicher Uterusstreifen
Natives Fruchtwasser der 24. Woche
1 = 0,15 E Oxytocin
2 = 4 ml Fruchtwasser mens 6
3 = 4 ml Fruchtwasser mens 6
S = 2mal Spülen
Zeitmarken in Minuten



Abb.26: Meerschweinchenuterushorn
Natives Fruchtwasser der 24. Woche
1 = 0,0024 E Oxytocin
2 = 0,1 ml Fruchtwasser mens 6
3 = 0,2 ml Fruchtwasser mens 6
4 = 0,5 ml Fruchtwasser mens 6
5 = 1,0 ml Fruchtwasser mens 6
6 = 2,0 ml Fruchtwasser mens 6
7 = 4,0 ml Fruchtwasser mens 6
8 = 5,0 ml Fruchtwasser mens 6
S = 2mal Spülen
Zeitmarken in Minuten

Auch auf den Meerschweinchenuterus hatten selbst größere Dosen (Abb.26) Fruchtwasser keinen Inhibitionseffekt.

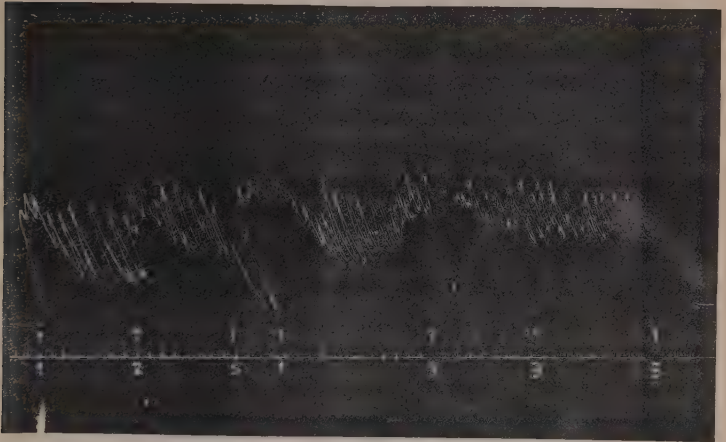


Abb.27: Meerschweinchenuterushorn
Fruchtwasserkonzentrat der 28. Woche
1 = 0,15 E Oxytocin
2 = 0,125 Fruchtwasserkonzentrat
3 = 0,05 Fruchtwasserkonzentrat
S = 2mal Spülen
Zeitmarken in Minuten

Nach diesen Versuchsergebnissen können wir zusammenfassend feststellen, daß natives menschliches Fruchtwasser der 8., 16., 24 und der 36. Schwangerschaftswoche, weder einen fördernden noch einen hemmenden Einfluß auf die durch Oxytocin stimulierte regelmäßige Wehentätigkeit isolierter Uterushörner von infantilen Meerschweinchen und menschlichen Uterusstreifen in der be-

schriebenen Versuchsanordnung haben.

Auch ein durch Ultrafiltration gewonnenes Konzentrat (Fruchtwasser der 28. Schwangerschaftswoche) um das zwanzigfache (Abb.27) hatte keine uterotropen (uterussedierende) Eigenschaften des Fruchtwassers erkennen lassen.

4. Zusammenfassung

Einleitend wird ein Überblick der Theorien über die auslösenden Faktoren für den Geburtsbeginn gegeben. Durch die Fortschritte der naturwissenschaftlichen Erkenntnis und Technik, im besonderen auf dem Gebiet der Hormonforschung, sind die älteren mechanisch-physikalischen, chemischen, und Immunitätstheorien überholt und widerlegt worden und sind heute nur noch von historischem Interesse.

Der Mechanismus des Geburtseintrittes wird nach neuerer Auffassung damit erklärt, daß er ein fein abgestimmtes Spiel und Gegenspiel von Hormonen der Plazenta, des Ovars, der Hypophyse, von Fermenten und Gegenfermenten und vom Nervensystem, ein Spiel der hemmenden und fördernden Faktoren ist, bei dem die fördernden Einflüsse am Termin überwiegen, und es dann zur Expulsion der Frucht kommen kann. Doch sind selbst bei dem heutigen Stand der Wissenschaft keineswegs alle Probleme über die Ursachen der Wehenauslösung geklärt. Wahrscheinlich darf das vielschichtige Geschehen nur polyfaktoriell gesehen werden.

Zu unserer Bearbeitung wurden wir durch die Publikationen von S t a m m angeregt, der durch Versuche in vitro und in situ im menschlichen Fruchtwasser früher Schwangerschaftsmonate einen Faktor nachwies, der die Uteri von Ratten und Kaninchen, die eine regelmäßige Spontanmotilität aufwiesen, ruhigstellte. S t a m m und auch B l o c h identifizierten diesen Faktor mit dem Choriongonadotropin.

Wir selbst haben am isolierten Meerschweinchen-uterus und am isolierten menschlichen Uterusstreifen in einer modifizierten Apparatur nach M a g - n u s - K e h r e r den Einfluß der Gonadotropine auf die durch Oxytocin stimulierte Wehentätigkeit des Uterus studiert. Als Testsubstanzen dienten Serumgonadotropin (Predalon-S und Anteron), Choriongonadotropin (Predalon und Primogonyl) und menschliches Fruchtwasser: mens 2, 4, 6, 7 und 9. Letzteres wurde in der Giessener Universitätsfrauenklinik bei legalen Schwangerschaftsunterbrechungen gewonnen.

Mit der von uns gewählten Versuchsanordnung hat sich folgendes ergeben:

1. Serumgonadotropin hat weder einen fördernden noch einen hemmenden Einfluß auf die durch Oxytocin stimulierte regelmäßige Wehentätigkeit infantiler Meerschweinchenuterushörner und menschlicher Uterusstreifen.

2. Eine uteruserregende oder -inhibierende Eigenschaft des Choriongonadotropin wurde nicht beobachtet.

Während in physiologischer NaCl-Lösung oder Tyrode gelöstes Choriongonadotropin unwirksam ist, hat sich eine Relaxation mit einem bestimmten Lösungsvermittler eines handelsüblichen Choriongonadotropin ergeben.

3. Parallel zum Blutspiegel ist die gonadotrope Aktivität des menschlichen Fruchtwassers im ersten Schwangerschaftsdrittel am größten. Ultrafiltriertes und so bis zwanzigfach angereichertes Fruchtwasser hat selbst in Zeiten

höchster gonadotroper Aktivität keine musculo-
trope Eigenschaften für den Uterus, die die
Relaxation und Ruhigstellung bedingen, bzw. die
contractile Potenz fördern würden.

1. v. Ar v a y , A.: Über die hormonalen Ursachen
der Übertragung.
Zbl. Gynäk. 51, 2900 (1937)
2. A s t w o o d , E.B., u.
R.O. G r e e p : Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.
38, 713 (1938)
3. A s c h h e i m , S.: Die Hypophysenvorderlappenhor-
mone.
Z. Geburtsh. 1929, 95
4. I d. : Beziehungen zwischen Hypophysen-
vorderlappenhormonen und weib-
lichem Genitale.
Med. Welt 1930, 14
5. I d. : Über die Wirkungsart gonadotro-
per Stoffe auf den Eierstock.
Arch. Gynäk. 1, 155 (1933)
6. B a y e r , R. : Physiologie und Pathologie des
gebärenden Uterus.
Zbh. Gynäk. 82, 241 (1960)
7. B e r d e , B. u.
E. R o t h l i n : Über die Uteruswirkung hydrier-
ter Mutterkornalkaloide am Ka-
ninchen und Katzen vor, während
und nach der Geburt.
Helv. Physiol. Acta 11, 241 (1953)
8. B l o c h , S. : Ein geburtshemmender Faktor im
Fruchtwasser der frühen Schwanger-
schaft.
Gyneacologia 137, 360 (1954)
9. I d. : Untersuchungen zur hormonalen
Hemmung des Geburtseintritts
bei der Maus.
Gyneacologia 143, 426 (1957)
10. B l u m r e i c h , S.:
Experimente zur Frage nach den
Ursachen des Geburtseintritts.
Arch. Gynäk. LXXI (1904)
11. B r o w n - S é q u a r d :
Journ. de la phys. VI u.
Res. appl. to phys. and path.
117 (1853)
12. I d. : Compt. rend. de l'acad. de méd.
1887.
13. B u r r o w s , H. : The Biological Actions of Sex
Hormones.
Cambridge University Press. 1949

14. C l a u b e r g , C. u.
A. H o f e r : :Der Eintritt der Geburt als hormonales Problem (Über die Bedeutung des sog. Hypophysenvorderlappenhormons der Plazenta für die Wehenbereitschaft). Z. Geburtsh. 116, 457 (1938)
15. C s a p o , A. : The Mechanism of Myometrial Function and Its Disorders. Bowes, Kenneth, editor: Modern Trends in Obstetrics and Gynecology, London 1955, Butterworth u. Co., Ltd., pp. 20-49
16. D a l e , H.H. : J. Physiol. 34, 163 (1906)
17. F e g e r l , H. u.
G. N a r i k : Beeinflussung der Wehentätigkeit durch das sympathische und parasympathische Nervensystem. Geburtsh. u. Frauenheilk. 11, 822 (1951) u. 13, 437 (1953)
18. F o m i n a : Über den Einfluß der amniotischen Flüssigkeit auf die kontraktile Fähigkeit des Uterus. Arch. Gynäk. 160, 333 (1935)
19. G u g g i s b e r g , H.
: Z. Geburtsh. 75, 231 (1914)
20. I d. : Die Wehensubstanzen in der Plazenta. Mschr. Geburtsh. 54, 277 (1921)
21. I d. : Wehen und Wehenstörungen. Aus "Biologie und Pathologie des Weibes" von Seitz-Anreich. Bd. VIII. Urban und Schwarzenberg Verlag 1944.
22. H a s s e , C. : Die Ursachen des rechtzeitigen Eintrittes der Geburtstätigkeit beim Menschen. Zt. f. Geb. VI (1881)
23. v.d. H e i d e , : Experimentell-biologische Untersuchungen über den Geburtseintritt. Münch.Med.Wschr. 1911
24. H o f f , E. : Die neuro-muskuläre Sicherung der Schwangerschaft. Ref. im Zbl. Gynäk. 1949, 923

25. H o f f , F. u.
R. B a y e r : Zum Mechanismus des Geburtseintrittes.
Zbl. Gynäk. 75, 1 (1953)
26. I d. : Ovarialhormone und Uterusmotilität.
Beilageheft Z. Geburtsh. Bd. 144
Enke Verlag 1956
27. v. J a s c h k e : Ursachen des Geburtseintrittes.
In Lehrbuch der Geburtshilfe
Springer Verlag 1950
28. K e h r e r , E. : Physiologische und pharmakologische Untersuchungen an den überlebenden und lebenden inneren Genitalien.
Arch. Gynäk. 81, 160 (1907)
29. K e i l m a n n : Über die Ursache des rechtzeitigen Geburtseintrittes.
Zbl. Gynäk. 1894
30. K n a u s , H. : J. of Physiol. 61, 383 (1926)
31. I d. : Über die Ursachen der Geburtsauslösung.
Med. Klin. 1934, 1649
32. K n ü p f f e r , W. : Über die Ursache des Geburtseintritts auf Grundlagen vergleichend-anatomischer Untersuchungen.
Zbl. Gynäk. 1893
33. K r e m e r , H. u. :
G. N a r i k : Die pharmako-dynamische Beeinflußbarkeit der Uterusmotorik sub partu.
Geburtsh. Frauenheilk. 15, 433 (1955)
34. M c L e o d , P. u.
H. B u r r o w s : Proc. Roy. Soc. Med. 38, 266 (1945)
35. L e o p o l d : Studien über die Uterusschleimhaut während Menstruation, Schwangerschaft und Wochenbett.
Arch. Gynäk. 1877
36. L o e w i u.
N a v r a t i l : Pflügers Arch. 214, 678 (1926)
37. M a g n u s , R. : Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren.
Arch. Ges. Physiol. 102, 123 (1904)

38. Marcou u.
Vergu : Bull. Acad. med. Roum, Bucarest
(fr.) 3 (1937)
39. Mauriceau : Traité des maladies des femmes
grosses.
Paris 1740
40. Naeglele : Lehrbuch 7. Aufl. Mainz (1869)
41. Orban, G. u.
B. Hortobagi : The Effect of Chorionic Gonado-
trophin on Living Uterine musc-
le in vitro.
C. r. Soc. franc. Gynec. 18,
266 (1948)
ref.: J. Obstetr. 56, 881 (1949)
42. Petit : Mémoire sur le mechanism et la
cause de l'accouchement.
Recueil des pièces etc. 1766
43. de Raadt, O.L. : Was ist die Ursache des Geburts-
eintritts?
Arch. Gynäk. 152, 465 (1933)
44. Rossenbeck, H.:
Arch. Gynäk. 140, 141 (1929)
45. Rothlin, E. u.
B. Berde : Helv. Physiol. Acta 12, 191 (1954)
46. Runge, H. u. :
H. Hartmann u.
K. Sievers : Quantitative Untersuchungen über
die Ausscheidung von Follikel-
und Hypophysenvorderlappenhormon
am Ende der Schwangerschaft.
Arch. Gynäk. 149, 608 (1932)
47. Sauerbruch u.
Heyde : Untersuchungen über die Ursachen
des Geburtseintritts.
Münch. Med. Wschr. 1910
48. Schaefer, K.: Zit.n. Guggisberg Nr. 21
49. Schäffer, O. : Ursachen des Geburtseintritts.
Winckel 1904 I/2
50. Schatz, F. : Wann tritt die Geburt ein?
Arch. Gynäk. (1872)
51. Seitz, L. : Über die Ursachen des Geburts-
eintrittes.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 7,
580 (1951)

52. S e m m , R. : Die klinische Bedeutung der Oxytocinasebestimmung.
Klin. Wschr. 1955, 817
53. de S n o o , K. : Die Bedeutung der Plazenta, insbesondere des Trophoblastes für die Schwangerschaftsdauer und den Geburtseintritt.
Mschr. Geburtsh. 57, 1 (1922)
54. I d. : zit. nach H. Wagner:
Endokrinologie 38, 137 (1959)
55. S p i e g e l b e r g :
Die Nerven und Bewegungen der Gebärmutter.
Mschr. Geburtsh. u. Frauenkrankh. XXIV (1864)
56. S t a m m , O. : Untersuchungen am Uterus in situ über inhibierende Eigenschaften des Fruchtwassers.
Arch. Gynäk. 184, 761 (1954)
57. I d. : Untersuchungen über uterusinhibierende Eigenschaften des Fruchtwassers.
Arch. Gynäk. 182, 663 (1953)
58. I d. : Effet inhibiteur des gonadotrophines chorales sur la motilité utérine.
Journal Suisse de Médecine 14, 383 (1959)
59. S t a m m , O. u.
J. M o n n i e r : Exposition scientifique Congr. int. Gynéc. Obstét. Genève
60. T a p f e r , S. : Der hormonale Einfluß der Frucht auf die Geburt.
Arch. Gynäk. 164, 434 (1937)
61. I d. : Die hormonale Steuerung der Geburt.
Verlag Urban u. Schwarzenberg/
Berlin 1944.
62. I d. : Das Follikelhormon-ein physiologisches Wehenmittel.
Münch. Med. Wschr. 102, 621 (1960)
63. T s u t s u l o p u l o s , G. :
Beeinflussung der Uterusmotilität durch die Geschlechtshormone, untersucht mittels einer neuen Untersuchungsmethode.
Arch. Gynäk. 171, 81 (1941)

64. V e i t , G. : Verh. d. Ges. f. Geburtsh.
Berlin VII, 131 (1853)
65. I d. : Lehrbuch der Geburtshilfe
5. Aufl. 1902
66. W a g n e r , H. : Morphologie und gonadotrope Par-
tialfunktion der Adenohypophyse
und Anreicherungsverfahren für
die Harngonadotropine.
Z. Geburtsh. 150, 270-295 (1958)
67. I d. : Untersuchungen über hormonähnliche
Wirkungen der energiereichen Phos-
phate an der Uterusmuskulatur.
Endokrinologie 38, 137 (1959)
68. I d. : Die Motilität der isolierten
Uterusmuskulatur artverschiedener
Provenienz unter dem Einfluß be-
stimmter Steroidhormone.
in "Modern Trends" in Gynecology
and Obstetrics
Librairie Beauchemin Limitée,
Montreal 1959 S. 831
69. I d. : Das Motilitätsbild unter Gonado-
tropinen und Steroiden.
Acta Endocrinologica 1960 Suppl.
70. I d. : Der Einfluß der Steroide und Go-
nadotropine auf die contractile
Potenz.
Verh. Bericht 7. Symposion d.
Dtsch. Ges. f. Endokrinologie
Springer Verlag
71. I d. : Untersuchungen über uterotrope
Wirkungen von Steroiden und Go-
nadotropinen.
Z. Geburtsh. 156, H. 1
72. W e r l e , E. u.
E f f k e m a n n : Die Bedeutung des Histaminstoff-
wechsels im weiblichen schwange-
ren und nichtschwangeren Orga-
nismus.
Arch. Gynäk. 170, 174 (1940)
73. I d. : Über die oxytocinabbauende
Fähigkeit des Schwangerenblutes.
Arch. Gynäk. 171, 286 (1941)
74. W e r l e , E. u.
S e m m : Methode zur Schwangerschafts-
diagnose mit Bestimmung des
Alters der Frucht.
Arch. Gynäk. 187, 106 (1955)

75. Werle , E. u.
Semm : Über die Oxytocinase des
Schwangerenblutes.
Arch. Gynäk. 187, 449 (1956)
76. Winter , E.E. : zit. nach v. Jaschke: Lehrbuch
d. Geburtsh. Springer Verlag 1950
77. Zondek , B. : Untersuchungen zur Funktion des
Hypophysenvorderlappens.
Dtsch. Med. Wschr. 1930, 300
78. Id. : Hormone des Ovariums und des
Hypophysenvorderlappens.
Springer Wien 1935
79. Zondek , B. u.
Aschheim , S. : Das Hormon des Hypophysenvor-
derlappens.
Klin. Wschr. 6, 248 (1927)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof.Dr. H. Wagner für die freundliche Überlassung des Themas und die bei der Durchführung der Arbeit gegebenen Hinweise und Anregungen meinen herzlichen Dank aussprechen.

L e b e n s l a u f

Am 13. November 1934 wurde ich, Gerhard Heinrich Wörner, als dritter Sohn des Lehrers Karl Wörner und seiner Ehefrau Anna geb. Bieker in Giessen geboren.

Nach dreijährigem Besuch der Grundschule wurde ich im Herbst 1945 Schüler des Herder-Realgymnasiums in Giessen. Am 14. März 1954 bestand ich dort die Reifeprüfung und begann anschliessend im Sommersemester 1954 mein Medizinstudium an der Philipps-Universität Marburg.

Die ärztliche Vorprüfung legte ich in Marburg am 30. Oktober 1956 ab. Vom Wintersemester 1956/57 bis zum Sommersomester 1959 studierte ich an der Justus Liebig-Universität in Giessen.

Am 7. März 1960 beschloß ich mein Studium mit dem medizinischen Staatsexamen an der Justus Liebig-Universität Giessen.

